

のホレートー受容体結合残基；

各Xは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ または $-N(R_2)-$ ；

$K_2$ は $-H$ 、 $-アルキル$ 、 $-アルケニル$ 、 $-アルキニル$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-アリール$ 、 $-アルキル$ 、 $-CON(R_2)_2$ 、 $-グルタメート$ 、または $-ポリグルタメート$  ( $R_2$ は独立して水素、アルキルまたはアリール)；

Aは請求項1に記載の結合基；およびpは0~24

である請求項2に記載の組成物。

【請求項10】 b1が1；

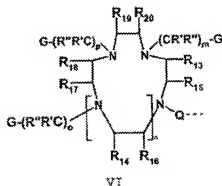
m1が1；

$K_2$ が $-K_3$ 以外；

$-X-[(A)p]-$ が完全な形で、以下に示す $-Q-$ 基；

$K_1$ が式；

【化16】



の大環状配位子基またはその医薬的に許容しうる塩；

ここで、

nは0または1；

各m、oおよびpは独立して、1または2；

—Q—は—[C(R') (R'')] s<sub>1</sub>—[C(t) (R<sub>21</sub>)] s<sub>2</sub>—[C(R<sub>22</sub>) (R<sub>23</sub>)] s<sub>3</sub>—X3—Y—X4—;

s<sub>1</sub>, s<sub>2</sub>, s<sub>3</sub>およびs<sub>4</sub>は独立して0~2;

X3, X4, X5およびX6は独立して、単結合、—O—, —S—, または—N(R<sub>24</sub>)—;

Yは単結合、—C(R<sub>25</sub>) (R<sub>26</sub>)—, またはY1;

Y1は—C(=X5)—X6—W—;

Wは単結合、—アルキリデン—, —シクロアルキリデン—, —アリーリデン—, —アルケニリデン—, または—アルキニリデン— (これらの基の炭素原子は置換または非置換されてよい);

tはH, R<sub>27</sub>, —C(O)OR<sub>28</sub>, —P(O)(OR<sub>29</sub>)OH, —P(O)(OR<sub>30</sub>)OR<sub>31</sub>, —P(O)(OR<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>, —P(O)(OH)R<sub>34</sub>, —C(O)N(R<sub>35</sub>)(R<sub>36</sub>), または—C(O)NH(R<sub>37</sub>);

各Gは独立して、—C(O)OR'''', —P(O)(OR''')OH, —P(O)(OR''')<sub>2</sub>, —P(O)(OR''')R'', —P(O)(OH)R'', —C(O)N(R''')<sub>2</sub>, または—C(O)NH(R''');

各R' およびR''は独立して、単結合、H、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはヘテロシクロ (これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい);

各R'''は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、またはヘテロシクロ (これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい);

各R<sub>28</sub> ~ R<sub>30</sub> およびR<sub>31</sub> ~ R<sub>33</sub>は独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ (これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい);

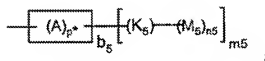
各R<sub>34</sub> およびR<sub>35</sub> ~ R<sub>37</sub>は独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、5または6員窒素もしくは酸素含有複素環 (これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい)、または

R<sub>38</sub>はR<sub>39</sub>と、およびR<sub>40</sub>はR<sub>41</sub>と、それぞれ独立して、それらが結合するポ

リアザ大環状基中の炭素原子と共に合して、非置換またはハロゲン、アルキル、エーテル、ヒドロキシもしくはヒドロキシアルキル基の1つ以上で置換されてよい縮合した完全または部分飽和芳香族シクロヘキシル環（該環はさらに炭素環式環と縮合してよく）を形成、または $R_{10}$  および $R_{15}$  はそれぞれ水素で、 $R_{10}$  は $R_{15}$  と合して、上述の縮合した完全または部分飽和芳香族シクロヘキシル環を形成、または $R_{10}$  は $R_{15}$  と合して、上述の縮合した完全または部分飽和芳香族シクロヘキシル環を形成し、 $R_{10}$  および $R_{15}$  は水素である請求項2に記載の組成物。

【請求項11】  $K_2$ が

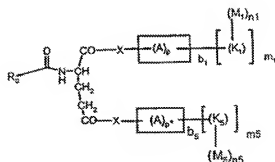
【化17】



$K_1$  および $K_2$ が共に、必要に応じて放射性、非放射性、常磁性または超常磁性金属 $M_1$ または $M_2$ にキレート化されている大環状または非大環状金属キレートである請求項2に記載の組成物。

【請求項12】 式：

【化18】



IIa

〔式中、 $b_1$  および $b_5$ は1；

$m_1$  および $m_5$ は1；

$M_1$  および $M_2$ はそれぞれ、常磁性、超常磁性または放射性金属；

$n_1$  および $n_2$ はそれぞれ、0または1；

Xは—O—、—S—または—NR<sup>2</sup>—；

R<sup>2</sup>は—水素、—アルキル、—シクロアルキル、—ヒドロキシアルキル、—アリールまたは—アリールアルキル；

—[(A)p]—および—[(A)p<sup>a</sup>]—は任意の結合基；

R<sub>6</sub>は式：

【化19】



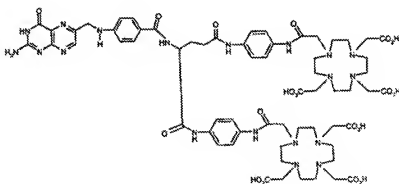
のホレートー受容体結合残基；

K<sub>1</sub> および K<sub>2</sub> は金属キレート化配位子基である]

のホレートー受容体結合配位子を含有する、核医学または磁気共鳴像形成用途に用いる請求項11に記載の組成物。

【請求項13】 ホレートー受容体結合配位子が式：

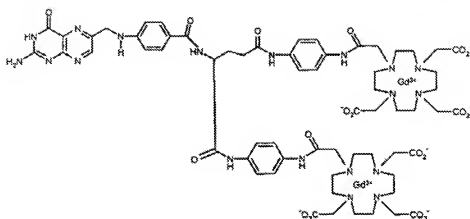
【化20】



の構造を有する請求項11に記載の組成物。

【請求項14】 式：

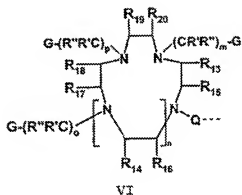
【化21】



の構造を有するホレート受容体結合配位子ビス（Gd-D03A-APA）-ホレートを含む請求項11に記載の組成物。

【請求項15】  $-X-[(A)p]-K_1$  および  $-X-[(A)p^+]-K_2$  が共に、それぞれ完全な形で、式：

【化22】



〔式中、nは0または1；

各m、oおよびpは独立して、1または2；

Qは  $-[C(R')(R'')]\text{---}s_1-[C(t)(R_m)]\text{---}s_2-[C(R_m)(R_m)]\text{---}s_3-X3-Y-X4-$ ；

s1、s2、s3およびs4は独立して、0～2；

X3、X4、X5およびX6は独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_m)-$ ；

Yは単結合、 $-C(R_{35})(R_{36})$ またはY1；

Y1は $-C(=X5)-X6-W-$ ；

Wは単結合、—アルキリデン—、—シクロアルキリデン—、—アリーリデン—、—アルケニリデン—または—アルキニリデン—（これらの基の炭素原子は置換または非置換であってよい）；

Yは—H、—R<sub>22</sub>、—C(O)OR<sub>23</sub>、—P(O)(OR<sub>25</sub>)OH、—P(O)(OR<sub>26</sub>)OR<sub>24</sub>、—P(O)(OR<sub>27</sub>)R<sub>28</sub>、—P(O)(OH)R<sub>24</sub>、—C(O)N(R<sub>29</sub>)(R<sub>30</sub>)、または—C(O)NH(R<sub>31</sub>)；

各Gは独立して、—C(O)OR<sup>'''</sup>、—P(O)(OR<sup>'''</sup>)OH、—P(O)(OR<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、—P(O)(OR<sup>'''</sup>)R<sup>''</sup>、—P(O)(OH)R<sup>''</sup>、—C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、または—C(O)NH(R<sup>'''</sup>)；

各R'およびR''は独立して、単結合、H、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各R<sup>'''</sup>は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各R<sub>13</sub>～R<sub>23</sub>およびR<sub>25</sub>～R<sub>27</sub>は独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各R<sub>24</sub>およびR<sub>26</sub>～R<sub>28</sub>は独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、5または6員窒素もしくは酸素含有複素環（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）、または

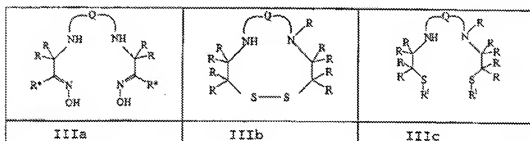
R<sub>13</sub>はR<sub>14</sub>と、およびR<sub>17</sub>はR<sub>18</sub>と、それぞれ独立して、それらが結合するボリアザ大環状基中の炭素原子と共に合して、非置換またはハロゲン、アルキル、エーテル、ヒドロキシもしくはヒドロキシアルキル基の1つ以上で置換されてよい縮合した完全または部分飽和芳香族シクロヘキシル環（該環はさらに炭素環式環と縮合してよく）を形成、またはR<sub>13</sub>およびR<sub>15</sub>はそれぞれ水素で、R<sub>17</sub>はR<sub>18</sub>と合して、上述の縮合した完全または部分飽和芳香族シクロヘキシル環を形成、またはR<sub>13</sub>はR<sub>15</sub>と合して、上述の縮合した完全または部分飽和芳香族シクロヘキシル環を形成し、R<sub>17</sub>およびR<sub>19</sub>は水素

である]

の大環状配位子基またはその医薬的に許容しうる塩である請求項11に記載の組成物。

【請求項16】  $-[(A)p]-K_1$  および  $-[(A)p^*]-K_1$  がそれぞれ完全な形で、式：

【化23】



〔式中、Qは  $-(C(RR))_{m_1}-Y^1-(C(RR))_{m_2}-(Y^2(C(RR))_{m_3})_n$ -基；

$Y^1$  および  $Y^2$  は独立して、 $-CH_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-Se-$ ；

$n$  は0または1；および  $m_1$ 、 $m_2$  および  $m_3$  は独立して0～4から選ばれる整数、但し、 $m_1$  と  $m_2$  の合計が0より大；

全てのRおよびR<sup>\*</sup>基は独立して、 $-R^4$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-OR^5$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CON(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-アルキル-COOR^6$ 、 $-アルキル-C(O)-N(R^5)_2$ 、 $-アルキル-N(R^5)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-アリーール-N(R^5)_2$ 、アシル、アシルオキシ、ヘテロシクロ、ヒドロキシアルキル、 $-SO_2-R^5$ 、 $-アルキル-SO_2-R^5$ 、または $-R^5$ ；

各一  $[R^5]$  は完全な形で、金属キレート化配位子基を-X-にカップリングさせるのに役立つ  $-[(A)p]-$  または  $-[(A)p^*]-$  結合基；

各R<sup>4</sup>は独立して、 $-H$ 、 $-アルキル$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-ヒドロキシ$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-ヒドロキシアルキル$ 、 $-アリーール$ または $-ヘテロシクロ$ （これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各  $R^5$  は独立して、—H、—アルキル、—アリール、—シクロアルキルまたは—ヒドロキシアルキル（これらの基はそれぞれ独立して置換されている）；

但し、R基を有する炭素原子は1個以上のヘテロ原子に直接結合せず；および

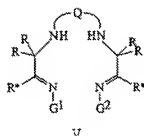
各  $K_1$  および  $K_2$  上のRまたは  $R^1$  基の少なくとも一方は— $[R^3]$ —

である]

の多座配位子基またはその医薬的に許容しうる塩である請求項11に記載の組成物。

【請求項17】  $K_1$  および  $K_2$  が共に式：

【化24】



〔式中、Qは— $(C(RR))_{m_1}—(Y^1)_n—(C(RR))_{m_2}—(Y^2)—(C(RR))_{m_3}—$ 基；

$Y^1$  および  $Y^2$  はそれぞれ独立して、— $CH_2—$ 、— $NR^5—$ 、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—または—Se—；

nおよびn1はそれぞれ独立して、0または1；およびm1、m2およびm3は独立して、0または1～4の整数、但し、m1とm2が共に0の場合は除き、m1+m2+n+n1が6以下、およびR基を有する炭素原子は1個以上のヘテロ原子に直接結合せず；

各Rおよび $R^1$  基は独立して、— $R^2$ 、—アルコキシ、—ヒドロキシ、—ハロゲン（特にフルオロ）、—ハロアルキル、—OR<sup>3</sup>、—C(O)—R<sup>3</sup>、—C(O)—N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、—N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、—N(R<sup>3</sup>)—COR<sup>3</sup>、—アルキル—C(O)—OR<sup>3</sup>、—アルキル—C(O)—N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、—アルキル—N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、—アルキル—N(R<sup>3</sup>)—COR<sup>3</sup>、—アリール—C(O)—OR<sup>3</sup>、—アリール—C(O)—N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、アリール—N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>—、アリール—N(R<sup>3</sup>)—COR<sup>3</sup>、—ニトリル、—アシル、—アシルオキシ、—ヘテロシクロ、—ヒドロキシアル



キル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアリール、アリールアルキル、 $-\text{SO}_2-$  $\overset{1}{\text{R}}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{SO}_2-\overset{2}{\text{R}}$ または $-\text{[R]}^3-$ ；

各 $-\text{[R]}^3-$ は完全な形で、 $-\text{K}_1$ および $-\text{K}_2$ 金属キレート化配位子基を $-\text{X}-$ にカップリングさせるのに役立つ $-\text{[(A)p]}^4-$ または $-\text{[(A)p]}^5-$ 結合基；

各 $\overset{1}{\text{R}}$ は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ または $-\text{ヘテロシクロ}$ （これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各 $\overset{2}{\text{R}}$ は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ または $-\text{ヒドロキシアルキル}$ （これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；または

2つの $\overset{1}{\text{R}}$ 基、または $\overset{1}{\text{R}}$ 基と $\overset{2}{\text{R}}$ 基は、それらが結合する1個以上の原子と共に合して、非置換または上記 $\overset{1}{\text{R}}$ または $\overset{2}{\text{R}}$ 基の1つ以上で置換されてよい飽和または不飽和スピロまたは縮合炭素環式環（たとえば縮合1, 2-フェニル）または複素環式環を形成；

各 $\overset{1}{\text{G}}$ および $\overset{2}{\text{G}}$ は独立して、 $-\text{OH}$ または $-(\text{NR})^6_2$ 、但し、 $\overset{1}{\text{G}}$ または $\overset{2}{\text{G}}$ の少なくとも一方は $-(\text{NR})^6_2$ 、各 $\overset{3}{\text{R}}$ は独立して、水素、アルキル、アリール、アシルまたは $-\text{[R]}^3-$ ；および

Aは結合基；およびpは0または正の整数；

但し、 $\overset{1}{\text{R}}$ 、 $\overset{2}{\text{R}}$ または $\overset{3}{\text{R}}$ 基の少なくとも1つは $-\text{[R]}^3-$ である]  
の金属-キレート化配位子基またはその医薬的に許容しうる塩である請求項11に記載の組成物。

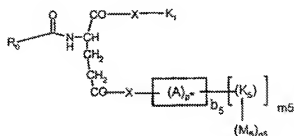
【請求項18】 核医学、磁気共鳴像形成または中性子捕捉放射線療法適用を用い、ホレート-結合たんぱくを過大発現する組織または器官の視覚化、療法または放射線療法のための診断、治療または放射線治療用組成物であって、

a) ホレート-受容体結合配位子および

b) 医薬的に許容しうる担体

から成り、上記ホレート-受容体結合配位子は、式：

【化25】



IIb

〔式中、 $K_1$ は—H、—アルキル、—アルケニル、—アルキニル、—アルコキシ、—アリール、—アルキル、—CON( $R_2$ ) $_2$ 、—グルタメートまたは—ポリグルタメート；

$K_2$ は多座金属キレート化配位子；

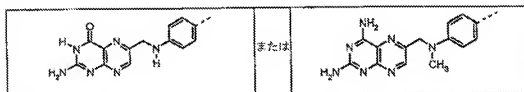
$M_1$ は放射性、常磁性または超常磁性金属；

各Xは独立して、—O—、—S—、—NH—、または—NR $_1$ —；

b 5は1～3；m 5は1；n 5は0または1；

$R_6$ は式：

【化26】



のホレート—受容体結合残基またはその医薬的に許容しうる塩；

各—〔(A) $p$ 〕—は独立して、“ $p$ ”個の(A)成分でできた直鎖または分枝鎖からなる任意の結合基で、個々の(A)成分は同一もしくは異なって、—CH $_2$ —、—CHR $_1$ —、—CR $_2$ R $_3$ —、—CH=CH—、—CH=CR $_6$ —、>CR $_7$ —CR $_8$ <、—C=C—、—CR $_9$ =CR $_{10}$ —、—C≡C—、—シクロアルキリデン—、—シクロアルケニル—、—アリーリデン—、—ヘテロシクロ—、カルボニル(—CO—)、—O—、—S—、—NH—、—HC≡N—、—CR $_{11}$ =N—、—NR $_{12}$ —、—CS—、

【化27】



の群から選ばれ、および  $p^*$  は独立して 0～24、または

—X—〔(A)〕 $p^*$ —は完全な形で、—Q—基、

ここで、—Q—は—〔C(R') (R''))〕 $s_1$ —〔C(t) (R<sub>21</sub>)〕 $s_2$ —  
—〔C(R<sub>22</sub>) (R<sub>23</sub>)〕 $s_3$ —X3—Y—X4—；

各  $s_1$ 、 $s_2$ 、 $s_3$  および  $s_4$  は独立して、0～2；

各 X3、X4、X5 および X6 は独立して、単結合、—O—、—S—、または  
—N(R<sub>24</sub>)—；

Y は単結合、—C(R<sub>25</sub>) (R<sub>26</sub>)—、または Y1；

Y1 は—C(=X5)—X6—W—；

W は単結合、—アルキリデン—、—シクロアルキリデン—、—アリーリデン—、  
—アルケニリデン—、または—アルキニリデン—（これらの基の炭素原子は置換または非置換されてよい）；

t は H、R<sub>27</sub>、—C(O)OR<sub>28</sub>、—P(O)(OR<sub>29</sub>)OH、—P(O)(OR<sub>30</sub>)OR<sub>31</sub>、—P(O)(OR<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>、—P(O)(OH)R<sub>34</sub>、—C(O)N(R<sub>35</sub>) (R<sub>36</sub>)、または—C(O)NH(R<sub>37</sub>)；

各 R' および R'' は独立して、単結合、—H、—アルキル、—アルコキシ、—シクロアルキル、—ヒドロキシアルキル、—アリールまたは—ヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各 R<sub>3</sub>～R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>～R<sub>12</sub> および R<sub>35</sub>～R<sub>37</sub> は独立して、—H、—アルキル、—アルコキシ、—ハロゲン、—ヒドロキシ、—シクロアルキル、—ヒドロキシアルキル、—アリールまたは—ヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されてよい）；

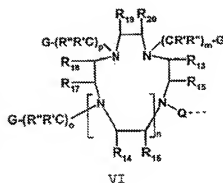
各 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>～R<sub>12</sub>、R<sub>24</sub> および R<sub>38</sub>～R<sub>39</sub> は独立して、—H、—アルキル、—アルケニル、—シクロアルキル、—アリール、5 または 6 員窒素または酸素含有複素環

である]

の構造を有することを特徴とする組成物。

【請求項19】  $M_1$ が常磁性または超常磁性金属で、 $K_2$ が式：

【化28】



の緩和力を増大したポリアザ大環状基またはその医薬的に許容しうる塩；

ここで、

$n$ は0または1；

各 $m$ 、 $o$ および $p$ は独立して、1または2；

$-Q-$ は $-[C(R')(R'')]s_1-[C(t)(R_n)]s_2-[C(R_m)(R_n)]s_3-X3-Y-X4-$ ；

$s_1$ 、 $s_2$ 、 $s_3$ および $s_4$ は独立して0～2；

$X3$ 、 $X4$ 、 $X5$ および $X6$ は独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R_m)-$ ；

$Y$ は単結合、 $-C(R_m)(R_m)-$ 、または $Y1$ ；

$Y1$ は $-C(=X5)-X6-W-$ ；